

FACULTE de MEDECINE de CAEN

Année 1973

N° 107

THESE
pour le
DOCTORAT en MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

REFLEXIONS à Propos des Observations
D'HEPATITE CHRONIQUE
Recueillies au C.H.U de CAEN

par

M. André HEURTIER

Né le 8 AOUT 1943 à FALAISE .14.

Présentée et Soutenue Publiquement le: **7 MAI 1973**

Président: M. le Professeur. A. VALLA



Reproduction du sceau original de la Faculté de Médecine de CAEN, fondée en 1438

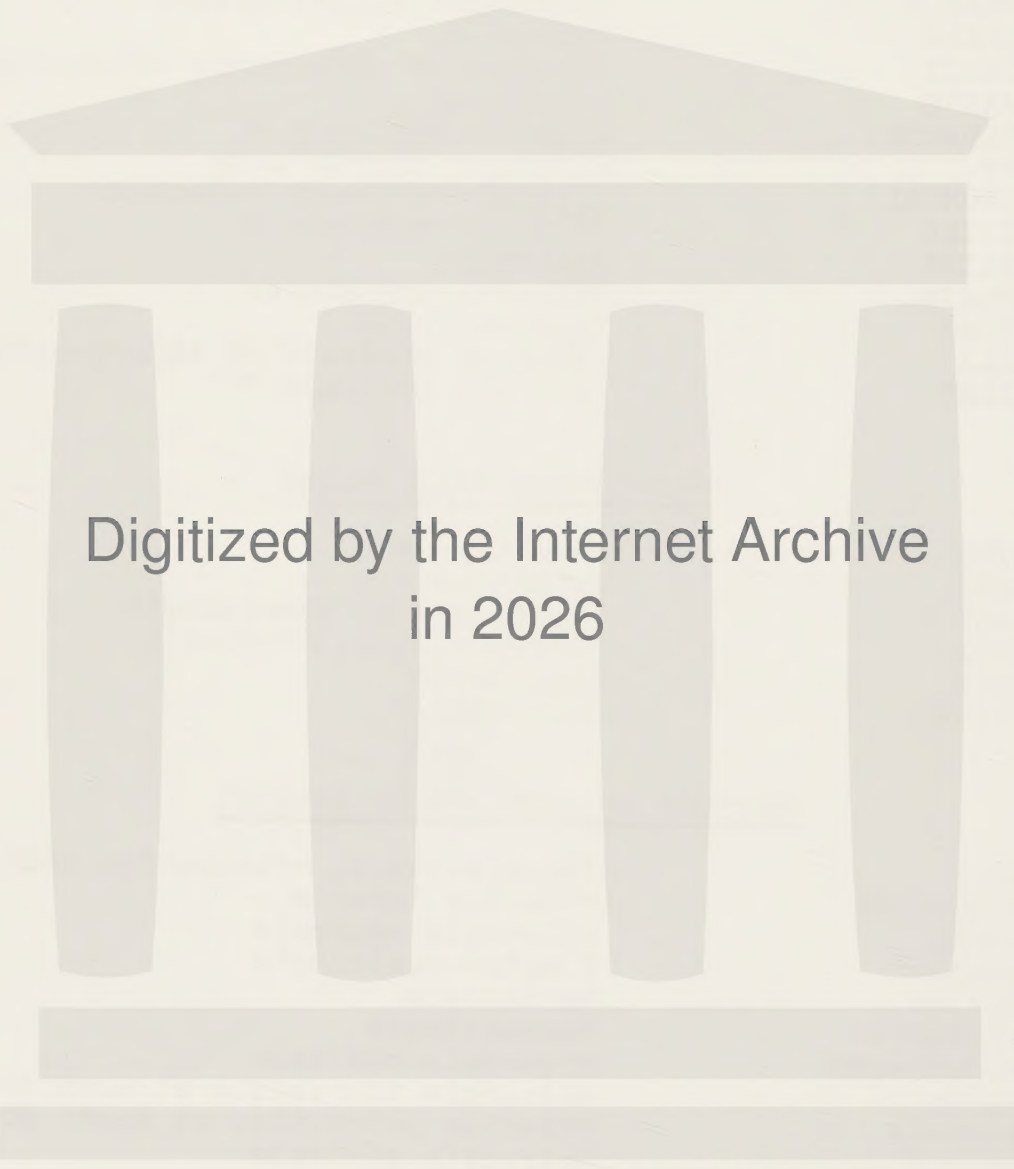


FACULTE DE MEDECINE

MM. FERNANDEZ	Physique médicale
FOUCAULT	Pathologie expérimentale
GUIHARD	Pédiatrie
LACROIX	Clinique et pathologie chirurgicales B
LEMAIRE	Physiologie
LEMENAGER	Clinique médicale A
LEVY	Clinique obstétricale
LHIRONDEL	Clinique médicale infantile
OLIVIER	Clinique médicale B
PHELINE	Anatomie
POULAIN	Médecine opératoire
SAVINI	Pharmacologie
VALLA	Médecine générale et thérapeutique
VILLEY	Clinique médicale C

MM. BRION	Psychiâtrie
FABRE	Physiologie
IZARD	Histologie et embryologie
MOREL	Bactériologie, virologie
MORIN	Neurologie
POILPRE	Psychiâtrie

MM. BAZIN	Thérapeutique, réanimation médicale
BEUVE-MERY	Médecine interne
BEZARD	Chirurgie générale
DAVERNE	Electro-radiologie
Mlle DENIZET	Radiologie
DESCHAMPS	Dermatologie
DROSDROWSKY	Biochimie médicale
EVARD	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
GAUBERTI	Médecine préventive et santé publique,hygiène
GIGNOUX	Chirurgie générale
LECHEVALIER	Neurologie
LEYMARIE	Biochimie médicale
LOYAU	Rhumatologie
MANDARD	Anatomie pathologique
MOULIN	Pharmacologie
QUESNEL	Anesthésiologie
ROUSSELOT	Anatomie pathologique
THERET	Histologie et embryologie
THOMAS	Immunologie, hématologie
VENEZIA	Pédiatrie
ABBATUCCI	Radiologie (Maître de conférences associé).



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550828_0026

A MES PARENTS,

pour lesquels l'achèvement de cette
thèse couronne tant de dévouements,
et tant d'espairs.

A MA FEMME,

A MA FAMILLE,

A MES AMIS.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR VALLA,

qui nous a fait l'honneur de présider
cette thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de notre
respectueux attachement.

Nous avons pris conscience, près de lui,
de la valeur d'une médecine honnête et
dévouée.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LACROIX,

dont l'accueil bienveillant dans son
Service a contribué à nous donner le
sens des responsabilités.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE GAUBERTI,

dont nous avons apprécié les relations
humaines, tant avec les malades, qu'a-
vec les étudiants.

A MONSIEUR LE DOCTEUR L'HIRONDEL,

Chef de Service à l'Hôpital de Caen,

qui nous a beaucoup marqué par la gentillesse de son accueil et son souci de nous faire profiter de sa grande expérience.

A MONSIEUR LE DOCTEUR VERWAERDE,

que nous remercions pour la disponibi-
lité qu'il a manifestée à notre égard
lors de la rédaction de cette thèse.

Nous tenons à lui exprimer notre pro-
fonde sympathie.

P L A N

	<u>Pages</u>
INTRODUCTION	1
CHAPITRE I - Les HEPATITES PROLONGEES	3
CHAPITRE II - ETUDE CLINIQUE de l'HEPATITE CHRONIQUE	10
. Fréquence	
. Terrain	
. Signes Cliniques	
CHAPITRE III - BIOLOGIE de l'HEPATITE CHRONIQUE	21
CHAPITRE IV - ANATOMIE PATHOLOGIQUE	33
. Laparoscopie	
. Histologie	
CHAPITRE V - EVOLUTION	43
CHAPITRE VI - DIAGNOSTIC	48
. Problème des autres cirrheses	
. Problème de l'hépatite chronique active.	
CHAPITRE VII - NOSOLOGIE	53
CHAPITRE VIII- TRAITEMENT	63
CONCLUSION	70
BIBLIOGRAPHIE	72

I N T R O D U C T I O N

L'étude des Observations d'Hépatite Chronique recueillies au C.H.U. de Caen nous a conduit à une recherche bibliographique pour savoir ce qu'il faut entendre par les termes :

- hépatite prolongée,
- hépatite chronique,
- hépatite agressive,
- hépatite active,
- et, hépatite lupoïde.

-o-o-o-o-

CHAPITRE I

Les HEPATITES PROLONGEES

CADRE et DATE d'ENTREE

dans l'HEPATITE PROLONGEE

La grande majorité des ictères par hépatite s'efface en moins de quatre semaines. Cette évolution favorable définit l'hépatite aigüe bénigne. Il est, cependant, des cas où l'hépatite se prolonge, pouvant alors revêtir des aspects évolutifs divers.

En 1888, DIEULAFOY exprimait cette possibilité en décrivant un syndrome ictérique catarrhal, durant jusqu'à 3 mois, avec hépatomégalie importante, ictère intense, selles décolorées. Il introduisait, ainsi, la notion de forme prolongée d'hépatite.

Actuellement, l'une des préoccupations des Hépatologues reste la détermination de la date d'entrée dans l'hépatite à évolution prolongée. Ces délais varient selon les Auteurs de 10 semaines à 1 an (THOMAS (55)).

Selon les aspects évolutifs de l'hépatite, BERTHELOT (4) propose une terminologie différente, il parle de :

- stade aigu jusqu'à 3 mois,
- stade subaigu de 3 à 12 mois,
- stade chronique au-delà,

le premier stade correspondant à l'hépatite aigüe, qui peut guérir ou passer au stade subaigu : c'est un ictère qui se prolonge et finit par guérir, ou bien l'évolution se poursuit et le malade passe au stade chronique.

En fait, cette notion de date d'entrée reste arbitraire, le passage à la chronicité reposant sur des critères cliniques, biologiques et histologiques,

A propos de 29 cas d'hépatite chronique, LAVERDANT (32) note l'apparition de la sclérose avant le 12ème mois chez 23 malades et avant le 6ème mois pour 17 d'entre eux.

Pour THOMAS, HECHT et Coll. (56) on entre dans l'hépatite prolongée au-delà du 3ème mois, et dans l'hépatite chronique au-delà du 6ème mois.

Il semble ainsi que 6 mois soit un minimum pour parler d'hépatite chronique.

Le terme d'hépatite prolongée recouvre ainsi plusieurs entités anatomo-cliniques dont celle de l'hépatite chronique. De façon à délimiter le sujet, il est nécessaire de faire un exposé rapide des hépatites prolongées qui ne sont pas l'hépatite chronique.

I - HEPATITE PROLONGEE SIMPLE (ETIENNE (18))

Il s'agirait d'une hépatite strictement semblable

sur les plans clinique, biologique et histologique à l'hépatite aigüe.

- cliniquement, c'est un ictère d'intensité moyenne, avec troubles digestifs, hépatomégalie modérée ou absente.
- biologiquement, les transaminases S.G.P.T. et S.G.O.T. restent anormales sans atteindre les taux élevés du début.
- le syndrome inflammatoire existe pratiquement toujours : hyperglobulinémie modérée et réactions de HANAGER, Mac LAGAN et GROS positives.

Il n'existe pas de signe d'insuffisance hépatocellulaire ni de cholestase : phosphatases alcalines et cholestérol total sont normaux.

L'évolution est spontanément favorable.

Il s'agit donc bien là d'un syndrome strictement identique à l'hépatite aigüe, dont le pronostic est le même et qui ne présente pas de conséquences thérapeutiques.

La seule différence est un problème de délai.

II - L'HEPATITE à RECHUTE (ETIENNE (18))

Après une première poussée franche, le sujet semblant totalement guéri a vu ses signes cliniques, biologiques et histologiques réapparaître avec tous les critè-

res d'une hépatite aigüe, quelques semaines ou quelques mois après. La rechute a guéri comme l'épisode initial. Il peut en exister deux ou trois dans certains cas.

Ce cadre est d'authenticité peut-être discutable. Les traitements par les corticoïdes sont, en effet, responsables de nombreuses rechutes (CACHIN (11)).

S'il n'est pas démontré que l'hépatite à rechute comporte un risque évident d'évolution vers la chronicité, il est absolument nécessaire d'en affirmer la guérison sur des critères cliniques, biologiques, et histologiques. L'hépatite chronique revêt, en effet, volontiers une allure d'ictère à rechute (CACHIN (10)).

III - L'HEPATITE PROLONGEE CHOLOSTATIQUE

Il s'agit là d'une forme d'hépatite dont l'évolution a un caractère bien particulier décrit en France par CAROLI.

Il ne s'agit pas de la "note cholestatique discrète" que l'on peut rencontrer dans toute hépatite aigüe.

Cliniquement :

dès les premiers jours, ou après 2 à 3 semaines d'évolution, s'installe un syndrome de cholestase plus ou moins pur : ictère intense, prurit, décoloration complète des selles, augmentation de volume du foie,

lisse et indolore.

Biologiquement :

il existe une hyperbilirubinémie importante, les phosphatases alcalines, le cholestérol total et les lipides sanguins sont très augmentés. L'administration de vitamine K corrige rapidement la chute, quand elle existe, du taux de prothrombine.

L'hépatite cholestatique peut évoluer en plusieurs mois, mais elle guérit dans tous les cas, le plus souvent sans séquelle. La corticothérapie a eu de brillants succès dans certains cas, mais son efficacité réelle paraît discutable (BENHAMOU).

La question essentielle posée par ce syndrome est la difficulté de diagnostic qui se présente, lorsque d'emblée, l'hépatite s'est manifestée par une cholestase massive.

Ce tableau peut être réalisé par l'ictère cholestatique d'origine médicamenteuse (essentiellement : progestatifs, chlorpromazine, androgènes, sulfamides antidiabétiques). Mais la confusion, dans ce cas, reste peu grave en comparaison de l'erreur de diagnostic avec une obstruction néoplasique de la voie biliaire principale ; le diagnostic repose, alors, sur l'anamnèse qui revêt une valeur capitale : signes cliniques pré-ictériques, phase prodromique pseudo-grippale, signes biologiques tels que Ag Au, transaminases.

Une splénomégalie, quand elle est présente, est également un bon signe (CACHIN (10)).

A ce propos, les Auteurs insistent sur la nécessité de pratiquer le dosage des transaminases précocément dans toute hépatite.

La Laparoscopie

Indispensable, est en faveur de l'hépatite lorsque le foie est de couleur normale (la moitié des cas), mais il peut être vert foncé ou moucheté. L'aspect de la vésicule prend beaucoup de valeur : elle est flasque et vide, alors qu'elle est scléro-atrophique dans les lithiases, ou distendue dans les obstructions cancéreuses.

La Biopsie

Contrairement à ce qui s'observe dans les obstructions de la voie biliaire principale, si de nombreux thrombi obstruent les canalicules, les canaux des espaces portes ne sont pas dilatés, il n'y a pas de plages d'infarctissement biliaire. La cholostase est, en général, pure, mais on note parfois une discrète réaction inflammatoire ou quelques foyers de cytolyse, de grande importance pour le diagnostic (CACHIN (10)).

Il existe également l'épreuve du traitement stéroïdien. Celle-ci est positive si, après 5 jours de prédnisone à 50 mg, la bilirubine a baissé de moitié (CACHIN). Mais ce test a soulevé beaucoup de critiques et s'est, en pratique, révélé être un échec.

On peut être amené, devant les difficultés diagnostiques à intervenir pour une exploration radiologique per opératoire des voies biliaires.

-o-o-o-o-

CHAPITRE II

ETUDE CLINIQUE de l'HEPATITE CHRONIQUE

HEPATITES CHRONIQUES PERSISTANTES

HEPATITES CHRONIQUES AGRESSIVES.

L'évolution des connaissances et la progression des investigations de cette maladie ont permis de subdiviser l'hépatite chronique en deux variétés selon des critères histologiques (de GROOTE (14)) et pronostiques.

Nous en donnerons une définition provisoire :

a) HEPATITE CHRONIQUE PERSISTANTE (H.C.P.)

- Histologie :

Hépatite avec cytolysse parcellaire, infiltrats inflammatoires de localisation essentiellement portale.

- Pronostic :

Favorable. Guérison le plus souvent en 1 an ou 2, cliniquement et biologiquement, dans certains cas histologiquement.

b) HEPATITE CHRONIQUE AGRESSIVE (H.C. Ag)

- Histologie :

Fibrose évolutive avec infiltration cellulaire, portale, périportale, intralobulaire. Nécrose parcellaire, (piece meal necrosis).

- Pronostic :

Défavorable.

Rarement : régression.

Parfois : stabilisation.

Surtout : risque de cirrhose nodulaire.

FREQUENCE

La fréquence de l'hépatite chronique est diversement appréciée.

NEFZGER et CHALMERS (31) ont étudié 96 sujets, 10 ans après l'épisode ictérique initial. Ils n'ont retrouvé que de discrètes perturbations biologiques chez 10 d'entre eux.

Ceci semble montrer qu'à 10 ans, l'hépatite chronique soit rare. Cependant, ces Auteurs ne nient pas la possibilité d'une hépatite chronique, guérie, lors du contrôle.

BERENI (3) rapporte 6 % de passage à la chronicité dans l'Armée Américaine.

LAVERDANT (32) cite le chiffre de 29 sur 542, soit pratiquement 6 % d'évolution scléreuses.

Si ce chiffre de 6 % semble ainsi se confirmer, il faut remarquer que ces pourcentages ont été observés chez des militaires, c'est-à-dire chez des malades, constituant ainsi un terrain particulier.

MUTING (39) a étudié le devenir des hépatites aiguës en dissociant ses 578 malades en patients "primitivement atteints" (366) et en "tarés du foie" (212). Chez les premiers, il note 6 % d'évolution défavorable, et 17 % chez les seconds.

La constance de ce pourcentage de 6 % est impressionnante en ce qui concerne les sujets jeunes et antérieurement sains. Notons, cependant, que les contrôles histologiques ont été pratiqués très irrégulièrement chez les malades cliniquement et biologiquement guéris.

TERRAIN

Le Sexe

La première impression qui se dégage des chiffres publiés est qu'il s'agit d'une affection à prédominance féminine :

- THOMAS et Coll. (57) : 63 %

- PIROTTE et Coll. (45) : 61 %

toutes les publications ne donnent pas le même résultat et selon certains, la fréquence serait la même dans les deux sexes. HEULLY et Coll. (29) publient même des chiffres de 40 malades masculins pour 35 féminins.

En fait, si l'on veut préciser les notions dans ce domaine, il est nécessaire d'étudier la fréquence en fonction du type d'hépatite chronique.

Il est, en effet, apparu (PIROTTE et Coll. (45)) que la différence entre les sexes des malades était significative dans l'hépatite chronique agressive et que les pourcentages étaient les mêmes dans l'hépatite chronique persistante.

Dans les séries rapportées (MILISTIS, SHERLOCK), PAOLAGGI (44) avance le chiffre de 80 % de femmes en moyenne pour l'hépatite chronique agressive.

L'âge

Les différents échantillons étudiés regroupent des malades allant de 2 à 84 ans, les maxima se situant dans la 5ème décade.

Terrains Pathologiques

Il est à remarquer quelques études signalant une proportion non négligeable de malades présentant des allergies :

- RUYTERS et Coll. (50) : 3 sur 38
- THOMAS et Coll. (57) : 10 sur 100.

Quant au nombre d'éthyliques, il ne représente pas un pourcentage plus élevé chez ces malades.

Ainsi, les éléments qui semblent devoir être retenus sont que :

- 1) la proportion de femmes est plus importante dans l'hépatite chronique agressive, identique dans l'hépatite chronique persistante.
- 2) l'âge le plus fréquent se situerait dans la 5ème décade pour l'hépatite chronique persistante, entre 10 et 30 ans pour l'hépatite chronique agressive, tous pouvant être touchés.
- 3) il ne semble pas exister de terrain prédisposé, sauf, peut-être, les allergiques.

SIGNES CLINIQUES

Ils apparaissent dans deux sortes de circonstances :

- 1) au décours d'une hépatite virale qui traîne, rechute, ne veut pas guérir.
Se pose alors l'angoissant problème de savoir si l'on est devant une hépatite prolongée simple ou devant une hépatite chronique agressive.
- 2) Le début peut être insidieux, progressif, sans phase d'hépatite aigüe initiale.
Si le tableau clinique peut s'enrichir, il peut, aussi, rester peu spécifique et le diagnostic peut ne pas être posé.

I - L'Ictère

C'est souvent son apparition qui est le premier signe de l'affection.

- 8 sur 21 malades de RUYTERS (50)

- 12 sur 20 malades de CACHIN (12).

Il s'agit en règle d'un ictère peu intense, voire d'un subictère, avec décoloration incomplète des selles.

Rarement cet ictère évolue d'un seul tenant après l'épisode initial. Fréquemment, il s'agit de rechute, avec ou sans, conservation d'un léger subictère ou simplement des urines un peu colorées. Au cours de la maladie, le malade peut faire ainsi un certain nombre de poussées ictériques (plutôt que de rechutes).

Sur les 20 cas étudiés par CACHIN (12) :

- . 5 ont fait : 1 poussée,
- . 4 ont fait : 2 poussées,
- . 2 ont fait : 3 poussées,
- . 1 a fait : 4 poussées.

Elles doivent conduire au dosage des transaminases dont l'augmentation suit parallèlement.

II - L'Asthénie

Elle est quasi constante et CACHIN (12) signale que la majorité de ses malades dont l'hépatite chronique a été

dépistée entre 6 mois et 3 ans n'avaient pas repris leur travail. Elle est accompagnée ou non de signes dyspeptiques (inappétence, intolérance alimentaire).

Il faut noter que ces petits signes persistent souvent longtemps après une hépatite bénigne sans que l'on puisse parler d'hépatite chronique, ces malades ne présentant aucune lésion histologique.

III - Douleurs Abdominales

On rencontre parfois des crises douloureuses de l'hypochondre droit (4 fois sur 20 malades de CACHIN (12)).

LAVERDANT (32) signale que la phase pré-ictérique des malades devant développer une hépatite chronique est dominée par les hépatalgies.

SOLOWAY (53) publie des douleurs abdominales dans 39 % des hépatites chroniques actives et 63 % des hépatites lupoïdes.

(Ces deux maladies entrent dans le cadre de l'hépatite chronique agressive et seront exposées plus loin).

IV - Signes Physiques

1) L'hépatomégalie

Elle est fréquente :

- . 16 sur 20 malades de CACHIN (10),
- . 23 sur 34 malades de PIROTTE (45),
- . dans 68 % des cas de SOLOWAY (53).

Elle est modérée, ferme, souvent sensible.

2) La Splénomégalie

Son existence au décours d'une hépatite aigüe serait un argument péjoratif (LAVERDANT (32)).

Elle serait présente dans 35 % des hépatites chroniques actives (SOLOWAY (53)).

3) Plus rarement, on rencontre des signes d'insuffisance parenchymateuse

Ils font craindre une évolution cirrhogène.

SOLOWAY a étudié ces signes dans l'hépatite chronique active et a trouvé les pourcentages suivants :

- angiomes stellaires : 58 %
- aménorrhée : 9/10 des femmes
en période d'activité génitale
- ascite ou oédème : 21 %

4) Les signes systémiques

On ne les rencontre pratiquement que dans l'hépatite chronique agressive (17 % selon SOLOWAY (53)).

Il s'agit (sur 21 malades présentés par PIROTTE (45)) :

a) d'atteinte articulaire (7 cas)

au minimum arthalgies,
au maximum polyarthrite.

CACHIN (10) relate le cas d'un malade ayant été adressé au départ dans un Service de Rhumatologie avec le diagnostic de rhumatisme articulaire aigu.

b) d'atteinte rénale (7 cas)

avec urée supérieure à 0,50/gr par litre ou créatinine supérieure à 12 mgr par litre.

BRIDI (8) rapporte que cette atteinte rénale est rare : 69 cas ont été publiés avec, dans 29 cas, une atteinte membrano-proliférative ou interstielle. Il existe quelques rares cas d'acidose tubulaire rénale.

c) d'atteinte musculaire (4 cas)

myalgies, polymyosites.

d) de lésions cutanées (4 cas)

e) de fièvre inexpliquée (2 cas)

f) d'atteinte hématologique

anémie (1 cas).

WHELTON (61) rapporte un cas de purpura fulminans.

g) d'atteinte pancréatique (1 cas)

h) de polynévrite (1 cas)

i) d'atteinte colique (LAUNOIS (31))

qui se manifesterait dans 10 % des cas par une colite ulcéreuse (MILISTIS (36)), mais qui, en France se manifeste plutôt par une diarrhée chronique (PAOLAGGI (44)).

Ainsi, il n'existe pas de tableau clinique caractéristique de l'hépatite chronique. Le polymorphisme de cette affection est manifeste. On ne peut parler que de circonstances cliniques devant lesquelles il faut envisager le diagnostic et l'étayer par différents examens biologiques.

En rassemblant les signes les plus fréquents retrouvés dans la littérature et nos observations, et en additionnant leur fréquence, on obtient les chiffres suivants :

Ictère : 49 % sur 87 cas.

Asthénie : pratiquement 100 %.

Douleurs abdominales : 45 % sur 108 cas.

Hépatomégalie : 73 % sur 154 cas.

Splénomégalie : 38 % sur 100 cas.

-o-o-o-o-o-

CHAPITRE III

BIOLOGIE de l' HEPATITE CHRONIQUE

On retrouve des perturbations biologiques de façon quasi constante à condition d'utiliser une gamme d'examens suffisamment étendue. Sur 20 malades, CACHIN (10) signale qu'aucune exploration n'a donné de résultat complètement normal.

I - La CYTOLYSE

Il est désormais classique de faire reposer le diagnostic d'hépatite aiguë sur l'augmentation du taux des transaminases. Que devient ce dosage dans l'hépatite chronique ?

MOSLEY (38) signale une élévation persistante des transaminases dans 20 % des hépatites virales 6 mois après le début de l'ictère alors que la guérison semble acquise.

A l'opposé, ALBOT et LEBLANC (1) insistent sur le fait que les transaminases reviennent à la normale dans les formes où l'ictère se prolonge.

BRAUNER (7) trouve une transaminémie élevée dans 11 sur 14 cas d'hépatite chronique.

CACHIN rapporte l'existence d'une augmentation franche des S.G.P.T. retrouvée à des examens successifs dans 4 cas sur 16, une augmentation modérée et passagère dans 4 autres cas et peut ainsi avancer le chiffre de 53 %.

Il semble, en effet, que les transaminases sont élevées dans une proportion très significative mais loin de per-

mettre d'infirmier le diagnostic lorsqu'elles sont normales.

L'élévation, quand elle existe, est à un taux variable, de façon générale peu élevé, de l'ordre de 200 à 300 unités. Il dépasse rarement 500 u et des taux autour de 150 à 200 sont fréquents.

Des pics plus élevés peuvent s'observer au cours des poussées évolutives, en particulier, elles augmentent parallèlement aux poussées ictériques. Cette augmentation ne porte pas toujours électivement sur les S.G.P.T..

Les transaminases seraient ainsi un bon élément de surveillance des poussées évolutives. Elles seraient, également, un élément pronostique. L'hypertransaminasémie initiale est, en effet, significativement plus basse chez les malades qui deviendront cirrhotiques que chez ceux qui guériront (THOMAS (57)).

PIROTTE et Coll. (45) retrouvent une proportion plus importante de perturbations pour l'hépatite chronique agressive que pour l'hépatite chronique persistante ; il est difficile d'en tirer argument.

Il existe, actuellement, le dosage de l'ornithine carbamyl transferase (O.C.T.) qui semble plus sensible. CACHIN (10) a retrouvé ce test positif dans 4 cas sur 5 dont deux avaient un taux de transaminases normal.

L'élévation du fer sérique, presque constante est également un bon moyen d'étudier la cytolyse (BOIVIN (5)).

II - Le SYNDROME d'INSUFFISANCE CELLULAIRE

Il n'a rien de spécifique : c'est celui de toute agression hépatique et il présente un intérêt essentiellement pronostic.

Les examens sont, dans l'ensemble, peu perturbés.

Sur les 20 malades de CACHIN :

- estérification du cholestérol : perturbé 1 fois,
- taux de prothrombine : perturbé 2 fois,
- serum albumine : perturbé 4 fois.

Les chiffres publiés par PIROTTE et Coll. (45) sont identiques en ce qui concerne l'hépatite chronique agressive uniquement. Ils n'ont remarqué, en effet, aucune perturbation des tests d'insuffisance fonctionnelle dans l'hépatite chronique persistante.

III - Les EPREUVES de TRAVERSEES

L'élimination de la B.S.P. est classiquement toujours perturbée.

- dans 17 cas sur 19 selon CACHIN (10),
- dans 95 % des cas selon MINCOU (37).

CACHIN signale qu'elle était donc normale chez deux malades présentant des lésions indiscutables et qu'une B.S.P. normale ne suffit pas à faire écarter la possibilité de lésions histologiques persistantes. Ce fait est également signalé par POPPER.

Cette perturbation n'est pas nette dans l'hépatite chronique persistante (JOST et Coll. (30)).

La scintigraphie est, en général, normale. Elle est en faveur d'une évolution cirrhogène lorsque la fixation hépatique est hétérogène et qu'il existe une forte fixation extra-hépatique, en particulier splénique.

IV - Le SYNDROME de RETENTION

La bilirubine est modérément élevée dans la grande majorité des cas. Elle excède rarement 200 mg et chez la plupart des malades ne s'élève jamais au-dessus de 100 mg. Elle est mixte à nette prédominance conjuguée. Sur 100 cas, THOMAS donne des taux moyens : de 86,8 à 116,3. Les lipides totaux et le cholestérol sont, en général, peu modifiés.

Les phosphatases alcalines sont modérément élevées, dépassant rarement le double de la normale.

V - Le SYNDROME INFLAMMATOIRE

Les Tests de Flocculation

Ils sont toujours positifs et souvent très fortement.

Selon CACHIN (10), sur 20 cas, :

- . Mac LAGAN : 85 %
- . KUNKEL zinc : 100 %
- . GROS : 80 %

Les Auteurs s'accordent à donner plus de valeur aux deux premiers tests dont les variations permettent de bien suivre l'évolution.

Signalons que ces réactions sont, dans l'hépatite aigüe, positives dès le début, mais qu'elles restent négatives dans 15 à 20 % des cas.

VI - Les DONNEES IMMUNOLOGIQUES

L'hyperprotidémie

Fréquente, elle est due à l'augmentation des globulines au-dessus de 20 g. L'électrophorèse montre une augmentation des gammaglobulines seules, sans bloc $\beta\gamma$, une élévation associée des bétaglobulines avec bloc $\beta\gamma$ témoigne d'une évolution cirrhogène.

PIROTTE et Coll. (45) ont montré que cette perturbation est présente de façon significativement plus marquée dans l'hépatite chronique agressive :

- . 16 cas sur 20,
- . contre 1 cas sur 13 dans l'hépatite chronique persistante.

L'augmentation de la V.S. est retrouvée proportionnellement.

Les immunoglobulines

Leur comportement a été étudié par PIROTTE (45) :

1) Fréquence des taux pathologiques :

(IgM > 184 IgG > 1433)

Les taux d'IgM et IgG pathologiques sont plus importants dans l'hépatite chronique agressive.

L'IgM seul l'est de façon significative :

(12 sur 14, contre 2 sur 10).

2) Fréquence des taux dépassant certaines valeurs :

(IgG > 2000 IgM > 250)

On ne l'observe que dans l'hépatite chronique agressive.

En ce qui concerne les IgA, leur taux semble rarement augmenté et la différence entre hépatite chronique agressive et hépatite chronique persistante n'est pas significative.

Les anticorps circulants

1) La sérologie de la syphilis, le test au latex, la réaction de WAALER ROSE seraient positifs dans 20 % des cas.

THOMAS (57) publie les chiffres suivants :

- WAALER ROSE : positif dans 14 cas sur 45,
- Latex : positif dans 9 cas sur 41.

PIROTTE (45) retrouve le WAALER ROSE positif dans :

- 10 cas sur 21 de l'hépatite chronique agressive,
- 2 cas sur 13 de l'hépatite chronique persistante.

Il retrouve le test de COOMBS positif dans 2 cas d'hépatite chronique agressive sur 21.

LEVY publie une réaction de WAALER ROSE positive dans 33 % des cas (sur 186 malades).

2) Les anticorps antinucléaires

Ils sont présents dans 50 % des cas selon JOST (30), dans 7 cas sur 48 (THOMAS (57)), VACHON (59) en publie 8 cas.

3) Anticorps anti-muscles lisses

50 à 80 % des cas selon JOST (30),
 10 cas sur 40 selon THOMAS (57), dont :
 9 sur 21 dans l'hépatite chronique agressive,
 1 sur 13 dans l'hépatite chronique persistante.

4) Les anticorps anti-mitochondries, rares

(fréquents dans la cirrhose biliaire positive).

5) Les anticorps :

- anti-glomérules,
- anti-spléniques,
- anti-muqueuse gastrique,

sont retrouvés beaucoup plus rarement.

DIEDERICHSEN (13) rapporte la découverte chez 5 malades atteints d'hépatite chronique agressive présentant un anticorps anti-canalicule biliaire de foie de bovin.

Il est fréquent de constater, en outre, une anémie discrète, normochrome qui correspond parfois à une hémolyse. Une leucopénie, et plus rarement une thrombopénie (JOST (30)) peuvent être relevées. Ces perturbations sont liées, soit à un hypersplénisme, soit à l'existence d'anticorps anti-hématies, anti-leucocytes ou anti-plaquettes (PAOLAGGI (44)).

L'Antigène Au

Découvert par BLUMBERG en 1964, il s'est avéré fréquent chez les sujets qui présentaient ou avaient présenté une hépatite virale d'innoculation. En 1968, ses travaux lui permettaient d'aboutir à l'assimilation du virus de l'hépatite avec l'antigène Au. Des conséquences pratiques découlent de cette découverte :

- la possibilité de déceler les donneurs de sang dangereux :

(86 sur 105 724 : WALLACE (60)).

- la possibilité d'orienter un diagnostic étiologique de certains ictères prolongés.

Il est fréquemment retrouvé dans les hépatites aiguës : EYQUEM (19) rapporte les chiffres suivants :

- . 65 % selon VISHER,
- . 87 % selon FARROW.

Les chiffres sont les suivants dans l'hépatite chronique :

	<u>H.C.P.</u>	<u>H.C.Ag</u>
VISHER	25 %	22 %
GROB (25)	57 %	55 %
PIROTTE (45)	0/6	2/11

Il n'existe pas de différence significative entre les deux, THOMAS (56) donne le chiffre de 52 % dans l'hépatite chronique.

Il y aurait, pour certains, exclusion mutuelle entre AgAu et les anticorps anti-mitochondries et anti-muscles lisses.

Au terme de cette revue des examens biologiques, que peut-on retenir d'essentiel ?

I - HEPATITE CHRONIQUE AGRESSIVE

1) Perturbations pratiquement constantes

- La rétention de la B.S.P.

bien qu'une valeur normale ne permette pas d'éliminer le diagnostic.

- Les tests de floculation

qui sont toujours positifs.

- L'augmentation de la V.S. et des gammaglobulines

- L'augmentation des IgM et IgG.

2) Perturbations fréquentes

- la présence des anticorps circulants

les plus fréquemment présents sont :

les A.C. anti-muscles lisses,

les A.C. anti-nucléaires,

la positivité du WAALER ROSE,

Au total, on retrouve une anomalie dans 80 % des cas.

- l'augmentation du taux des transaminases

rarement absente au cours de l'évolution, elle est plutôt témoin des poussées.

Elle atteint des valeurs en général peu élevées (autour de 200 u).

Le dosage de l'ornithine carbamyl transferase serait un plus fidèle reflet de la cytolyse.

- La bilirubine

Egalement plutôt témoin des poussées, elle atteint des chiffres peu élevés.

3) Perturbations moins fréquentes

- Présence de l'AgAu

dans 25 à 50 % des cas.

- L'insuffisance cellulaire hépatique

rare, elle est un témoin de gravité.

II - HEPATITE CHRONIQUE PERSISTANTE

Certains signes sont retrouvés dans des proportions sensiblement identiques à l'hépatite chronique agressive :

- l'augmentation des transaminases,
- l'augmentation de la bilirubine,
- la présence de l'AgAu.

Les autres sont rares et de toutes façons peu marqués.

Lorsque les IgM et IgG sont augmentées, elles n'atteignent jamais des taux supérieurs à 2000.

Au total, il existe toujours des perturbations biologiques dans l'hépatite chronique. Aucune, parmi les plus constamment retrouvées, n'est spécifique de la maladie. Les plus évocatrices comme l'augmentation des transaminases, la présence des anticorps circulants et de l'AgAu sont trop peu constantes pour que leur absence permette d'infirmier le diagnostic.

C'est pourquoi, si l'étude clinique de la maladie doit ouvrir la porte aux examens biologiques, ces derniers ne peuvent suffire à apporter une certitude diagnostique. Ils doivent conduire pour cela à l'étude anatomique du foie.

Ils serviront alors, au sein du bilan complet, à suivre l'évolution et à établir un pronostic.

-O-O-O-O-

CHAPITRE IV

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

L'étude anatomopathologique comporte deux chapitres :

- l'étude macroscopique, réalisée par la laparoscopie,
- l'étude microscopique, réalisée par la biopsie sous contrôle laparoscopique ou par ponction biopsie à l'aiguille.

La LAPAROSCOPIE

1) Couleur

Elle peut être normale.

Elle est souvent claire, rose ou beige (ETIENNE (18))

Elle peut être rouge (CACHIN (10)).

2) Consistance

En général plus ferme que normalement, avec une capsulite notable (ETIENNE (18)).

3) Surface

Elle est souvent lisse, mais on retrouve ailleurs certaines irrégularités.

Sur 12 cas, CACHIN (10) publie :

- pour 3 cas : surface lisse,
- pour 5 cas : dépressions cupuliformes avec zones en légère saillie,

- pour 4 cas : présence franche de nodules.

Il rapporte, en outre, un essai de classification d'Auteurs Japonais correspondant à ses observations :

. il existerait 4 aspects laparoscopiques de la surface hépatique :

- a) surface lisse,
- b) surface inégale,
- c) aspect finement gravuleux,
- d) aspect discrètement lobulaire.

Il semble que ces différentes anomalies, lorsqu'elles existent, sont présentes essentiellement dans l'H.C.Ag et que la seule anomalie quelquefois présente dans l'H.C.P. soit une couleur anormalement claire du foie (JOST (30)).

Enfin, il faut souligner que l'aspect macroscopique peut être entièrement normal. C'est dire la nécessité de toujours compléter la laparoscopie par une biopsie.

Inversement, l'histologie peut être en défaut si elle n'est pas associée au contrôle macroscopique. Une biopsie de bonne qualité peut, en effet, méconnaître une cirrhose macronodulaire (CAROLI, THOMAS (58)).

On voit l'importance que revêt la laparoscopie malgré l'inconstance des lésions qu'elle peut mettre en évidence.

HISTOLOGIE

Pour l'analyse et la compréhension des modifications structurelles, observées dans l'hépatite chronique, il est nécessaire de parfaitement connaître les modifications observées dans l'hépatite aigüe. (NEZELOF (40), MINCOU (37)).

I - ALTERATIONS du PARENCHYME

- 1) La basophilie des cellules hépatiques est réduite.
- 2) Intumescence claire ou clarification ou ballonnisation.

C'est la lésion la plus fréquente et la plus précoce. La cellule est augmentée de volume et grossièrement arrondie, le cytoplasme est clair, dépourvu de glycogène.

C'est un phénomène réversible (NEZELOF (40)).

- 3) Nécrose acidophile ou dégénérescence homogène atrophique.

La cellule hépatique est contractée, à contours angulaires et irréguliers.

Le cytoplasme prend une teinte éosinophile, homogène ou finement granuleuse.

Le noyau est hyperchromatique et différentes images de desintégrations nucléaires peuvent se voir : anisocaryose, anisocaryochromie, pycnose, caryorexisme, caryolyse...

C'est une lésion irréversible.

Le stade ultime de cette nécrose acidophile est repré-

senté par les corps de CUNCILMAN : amas hyalins globuleux, véritables séquestres cellulaires.

4) La Stéatose

Elle est exceptionnelle et non spécifique.

Les lésions parenchymateuses sont donc :

- . ballonisation,
- . clarification cytoplasmique,
- . nécrose acidophile.

II - ALTERATIONS du MESENCHYME

Les cellules de KUPFER présentent des aspects de prolifération et de mobilisation.

Autour des foyers de nécrose, dans les espaces portes et les sinusoides, se développe un riche infiltrat inflammatoire fait de lymphocytes et plasmocytes.

On observe rarement de discrètes lésions d'endophlébites des veines centro-lobulaires.

Les veines et lymphatiques des espaces portes sont plus nombreux, les fibrilles grillagées sont plus épaisses.

III - REGENERATION HEPATIQUE

Il ne s'agit pas là, bien sûr, de lésion, mais d'un phénomène histologique qui, s'il est présent, peut être, soit un élément de pronostic soit un élément de diagnostic a posteriori.

- 1) Les cellules sont petites, polyédriques à cytoplasme riche en mitochondries et en ribosomes, très basophile.
- 2) Les noyaux sont hyperchromatiques, avec des nucléoles grands, hyperplasiques. De nombreuses cellules sont binucléées, multinucléées. Des mitoses sont plus rarement rencontrées et dans les stades précoces de régénération active. Ces cellules sont plutôt groupées autour des espaces portes.

IV - La STASE BILIAIRE

Elle est décelée par l'existence de thrombi biliaires dans les capillicules biliaires et de grains de bile dans le pôle des cellules hépatiques indemnes. Les canalicules biliaires des espaces portes sont toujours vides de bile. La stase se situant donc au limites du lobule hépatique.

-O-O-

Après avoir étudié les différentes lésions histologiques élémentaires de l'hépatite virale, nous allons pouvoir étudier les groupements lésionnels rencontrés dans l'hépatite chronique.

On y rencontre :

- la persistance et la dissémination de petits foyers de nécrose acidophile et de dégénérescence ballonisante,
- des phénomènes régénératifs et inflammatoires particulièrement importants,
- la fibrose des espaces portes et des fibrilles grilla-gées.

En fait, les lésions prises une par une ne permettent pas de distinguer les hépatites virales aiguës des hépatites chroniques. Le diagnostic repose sur la topographie et la systématisation des lésions (LENNE (33)).

C'est ainsi que l'on distingue actuellement, (LENNE (33)) :

L'HEPATITE PORTALE

Les lobules hépatiques sont intacts, il n'y a pas de lésion hépatocytaire. Les espaces portes sont infiltrés de lymphocytes et de plasmocytes et quelquefois de follicules lymphoïdes. La fibrose peut envahir certains espaces portes.

Cette hépatite portale correspond à l'hépatite chronique persistante que de GROOTE définit ainsi :

"Infiltration inflammatoire chronique à prédominance portale, architecture lobulaire conservée, peu ou pas de fibrose. Piece meal necrosis très peu prononcée ou absente".

Des caractéristiques d'hépatite aigüe peuvent être surajoutées.

L'HEPATITE PERIPORTALE

Les lésions de l'hépatite portale sont présentes, mais importantes : presque tous les espaces portes sont atteints.

Le fait important est que les lésions ne sont pas localisées aux espaces portes. La lame limitante est rompue ; la périphérie du lobule hépatique est rongée par la nécrose, l'inflammation, la fibrose : hépatite périlobulaire.

- La Nécrose

Elle est parcellaire ; certaines cellules sont clarifiées, ballonnées ; d'autres sont nécrosées avec présence de corps de COUNCILMAN : il existe des cellules de régénération.

- L'Inflammation

On trouve des lymphocytes, des plasmocytes à la périphérie du lobule.

- La Fibrose

Elle isole des groupes cellulaires et les travées fibreuses convergent vers l'intérieur du lobule.

L'hépatite périportale correspond à l'hépatite chronique agressive que de GROOTE (D-1) définit ainsi :

"Infiltration inflammatoire chronique dans l'espace porte, mais qui s'infiltré dans le parenchyme hépatique ; présence de piecemeal necrosis et formation de septa intra-lobulaires. L'architecture hépatique est perturbée, mais il n'existe pas de régénération nodulaire. Des caractéristiques d'hépatite aiguë peuvent être surajoutées."

L'HEPATITE LOBULAIRE

Nécrose et inflammation sont dispersées dans le lobule. Si cette lésion peut être rencontrée dans l'hépatite chronique, elle est rare et est surtout le fait de l'hépatite aiguë.

On peut résumer ces différents éléments en les comparant dans le tableau suivant :

	Hépatite aigüe	H.C.P.	H.C.Ag
<u>Nécrose</u>			
topographie	centro-lobulaire ou lobulaire	-	parcellaire (piece meal necrosis) perilobulaire
type	ballonisation clarification necrose acidophi- le rare		ballonisation necrose acidophile corps de COUNCILMAN
<u>Inflammation</u>			
topographie	portale	portale	portale et <u>peripor- tale</u>
intensité	+	+	+++
<u>Fibrose</u>	-	portale +	portale - <u>peripor- tale</u> avec perturbation de l'architecture hépatique
<u>Regénération</u>	classiquement peri- lobulaire avec as- pect en cocarde a- vec la nécrose cen- tro-lobulaire, sou- vent aspect bigarré	perilobu- laire	perilobulaire inten- se

-o-o-o-o-

CHAPITRE V

E V O L U T I O N

A partir de 114 cas, THOMAS et Coll. (57) proposent une classification pronostique :

1) Les formes les plus favorables : 18 % des cas.

Ce sont celles qui guérissent en moins de 24 mois.

2) Les formes à évolutivité persistante :

- 31 % des cas,

dont :

- . 11 % à bas bruit,
- . 25 % avec des signes cliniques.

3) Les hépatites chroniques cirrhogènes : 56 % des cas.

Elles peuvent constituer une cirrhose rapidement mortelle en 3 ou 4 mois, ou une atrophie subaigüe du foie (18 %), ou bien une cirrhose bien tolérée avec risque d'hypertension portale, d'adénocancer et d'insuffisance hépatique (33 %).

Est-il possible de faire entrer dans ce cadre la classification de de GROOTE ?

L'hépatite chronique persistante :

Elle évolue, en général, vers la guérison clinique et biologique (JOST (30)).

Il peut persister une fibrose modérée à l'histologie. Cependant, le passage à une forme grave est toujours possible (CACHIN (10)).

PIROTTE (45) rapporte, sur 13 malades atteints d'H.C.P. depuis une moyenne de 21 mois :

- guérison	= 4
- évolutivité persistante	= 9
- décès	= 0
- évolution cirrhogène	= 0

L'hépatite chronique agressive :

Après une prolongation désespérante, s'étendant sur des années, avec des périodes d'améliorations et de rechutes la maladie évolue :

- a) soit vers la stabilisation avec retour à la normale des examens biologiques. Il peut persister à la ponction biopsie des cicatrices fibreuses plus ou moins étendues.
- b) soit vers la cirrhose, qui revêt souvent le type macronodulaire de pronostic sévère (CACHIN (10)).

Dans la série de PIROTTE, au bout d'un délai d'évolution moyen de 46 mois, on trouve sur 28 cas :

- guérison	= 0
- évolution persistante	= 12
- décès	= 4
- évolution cirrhogène	= 12

SOLOWAY publie les chiffres suivants :

- rémission	= 32 à 36 %
- amélioration	= 26 à 36 %
- évolutivité persistante	= 7 à 18 %
- aggravation	= 21 à 25 %

On constate que l'H.C.P. peut revêtir la forme à évolutivité persistante, mais elle remplit presque exclusivement le cadre des formes favorables devant guérir.

Son évolution vers la cirrhose est possible.

L'H.C.Ag n'est, pratiquement jamais, favorable et remplit presque exclusivement le cadre des cirrhoses. Elle évolue volontiers de façon persistante.

Certains tableaux histologiques graves à priori, peuvent, cependant, guérir. C'est ainsi qu'on a parlé d'hépatite chronique cirrhogène réversible. Il s'agit de malades jeunes présentant des lésions d'H.C.Ag histologiques sévères qui ont spontanément ou sous traitement, guéri cliniquement, biologiquement et même histologiquement.

L'étude de l'évolution de l'hépatite chronique se heurte à deux grandes difficultés :

- 1) le fait que les malades dont l'évolution est favorable se prêtent mal à des contrôles répétés, en particulier biopsiques.
- 2) les traitements. Il est difficile, en effet, de tenir compte des traitements qui sont très variables dans leur nature et leur posologie.

La Cirrhose

Elle est affirmée cliniquement par l'apparition d'une ascite ou de signes d'hypertension portale. Elle peut être suspectée si le foie devient dur, irrégulier, diminue de

volume.

Biologiquement, on trouve des altérations de la fonction hépatique, des signes d'inflammation. L'hypergammaglobulinémie se transforme souvent en un bloc $\beta \gamma$. Un syndrome cytolytique est plus rare (JOST (30)).

La laparoscopie est indispensable au diagnostic, la ponction biopsie pouvant parfaitement ramener du tissu sain (CAROLI). Elle montre la cirrhose nodulaire : (ETIENNE (18)). Le foie est petit, déformé de nodules volumineux, de taille irrégulière, souvent supérieurs à 2 cm de diamètre, séparés par des sillons scléreux, blanchâtres, cicatriciels.

Histologiquement, c'est la cirrhose post-nécrotique. Le foie est disséqué par de larges bandes de sclérose parsemée de néo-canaux biliaires, souvent riche en cellules inflammatoires lympho-plasmocytaires. L'hyperplasie nodulaire est intense.

Mais cette cirrhose peut être hypertrophique, les nodules peuvent être de petite taille, la sclérose peut être disséquante ou septale.

Le pronostic de ces cirrhoses est sombre : elles sont exposées aux complications de toutes les cirrhoses et leur survie est de l'ordre de deux mois à quelques années. La survie serait statistiquement plus longue (6 ans) lorsque la cirrhose est apparue plus tard (Mac DONALD et MALLORY).

-o-o-o-o-

CHAPITRE VI

D I A G N O S T I C

I - PROBLEME des AUTRES CIRRHOSSES

Il est théorique. En effet, les cirrhoses nutritionnelles, de surcharges, de la maladie de WILSON de l'hémocromatose, revêtent une allure toute différente.

Il existe, cependant, des cas où l'hépatite chronique a été reconnue comme première manifestation de la maladie de WILSON (STERNLIEB (55)).

A un stade tardif, la cirrhose post-hépatitique peut revêtir des aspects anatomiques strictement identiques à la cirrhose alcoolique (sclérose septale) et le diagnostic ne peut s'établir que sur l'anamnèse.

Il faut se méfier de ce diagnostic de cirrhose alcoolique qui est peut-être souvent évoqué, par facilité, sous prétexte des habitudes diététiques de nos régions (BOUREL (6)).

La cirrhose biliaire primitive

est théoriquement bien différente de l'hépatite chronique. Il s'agit d'une femme d'âge moyen, souffrant d'un prurit intense, chez qui l'on retrouve un ictère cholostatique, des xanthomes et des phénomènes de malabsorption.

Biologiquement, le syndrome cholostatique est intense, il existe souvent une dysglobulinémie en IgM ; les anticorps anti-mitochondries sont présents dans 90 % des cas.

Histologiquement, les lésions sont ductulaires accompa-

gnées de granulomes hépatiques et viscéraux. L'évolution se fait vers la cirrhose.

II - PROBLEME de l'HEPATITE CHRONIQUE ACTIVE

C'est une maladie à prédominance féminine dont plus de la moitié des cas survient entre 10 et 30 ans (SHERLOCK (52)), (PAOLAGGI (44)), (MILISTIS (35)).

L'ictère, signe le plus constant, est variable d'un malade à l'autre et au cours de l'évolution.

L'examen montre une hépatomégalie ferme, sensible, accompagnée souvent d'une splénomégalie, d'angiomes stellaires, d'érythrose palmaire (LAUNOIS (31)).

La moitié des malades présente à un moment ou à l'autre de l'évolution des manifestations extra-hépatiques, (LAUNOIS (31)), (PAOLAGGI (44)) :

- articulaires,
- cutanées (acné, urticaire, érythème noueux, purpura),
- endocriniennes (aménorrhée, vergétures, faciès cushingnoïde, gynecomastie chez les hommes),
- rénales (glomérulonéphrites, syndromes néphrotiques) (BRIDI (8)),
- pleuro-pulmonaires (pleurésies, infiltrats),
- cardio-vasculaires (péricardites, phlébites, myocardites),
- sanguines (purpura thrombopénique) (WHELTON (61)),
- coliques (diarrhée, colite ulcéreuse).

Biologiquement, la bilirubine, les phosphatases alcalines sont modérément élevées. Les transaminases sont constamment et modérément augmentées (CACHIN (10)).

Le syndrome inflammatoire est constant et très marqué :

- . les tests de floculation sont toujours positifs et souvent très fortement.
- . l'hyper gammaglobulinémie est considérable.
C'est un signe constant et fondamental avec un pic à l'électrophorèse étroit, compact, très élevé.
- . les immunoglobulines sont élevées, en particulier les IgG.

Une anémie modérée, normochrome est la règle, une leucopénie est fréquente, une plaquettopénie peut se voir.

On a mis en évidence un grand nombre d'anticorps circulants, mais aucun de façon constante :

- anticorps :

- . anti-noyau : 70 à 50 % (LAUNOIS (31)),
- . anti-muscle lisse : 80 % (Mac KAY),
- . anti-mitochondries : rares, (présents dans la cirrhose biliaire primitive),
- . anti-foie : 50 % (LAUNOIS (31)),
- . anti-canalicules biliaires, (DIEDERICHSEN (13)),
- . anti-glomérules,
- . anti-salmonelles : 30 % (PROTELL (47)).

Le WAALER ROSE et la sérologie de la syphilis sont souvent positifs.

La découverte de cellules LE, compte-tenu des signes systémiques, avait fait isoler l' "hépatite lupoïde".

SOLOWAY (53) a montré qu'elle ne présentait pas de différence avec l'hépatite chronique active.

L'anatomo-pathologie de l'hépatite chronique active est celle de l'hépatite chronique agressive.

L'antigène Au est présent dans 30 % des cas (PRINCE).

L'évolution vers la cirrhose est entrecoupée de rémissions caractérisées par la disparition des signes cliniques et de la plupart des signes biologiques. (la B.S.P. perturbée, l'hyper-gammaglobulinémie et les anticorps persistent) (LAUNOIS (31)).

Elle évolue vers la mort après une période de quelques mois à 10 ans (LAUNOIS).

Au total, l'hépatite chronique active entre, point par point, dans le cadre de l'hépatite chronique agressive.

Les points marquants de ce syndrome sont l'importance des phénomènes immunologiques, cliniques et biologiques qui fait parler d'hépatite chronique "hyperimmunoglobulinémique" (BOUREL (6)).

-O-O-O-O-O-

CHAPITRE VII

N O S O L O G I E

De GROOTE proposa une classification de l'hépatite chronique basée sur des critères histologiques, car il lui semblait que ces deux variétés correspondaient à deux sortes de syndromes cliniques et biologiques et permettaient l'établissement du pronostic. Les études faites depuis sur ce sujet ont effectivement permis d'en constater la valeur.

Les travaux de PIROTTE, RUYTERS et Coll. illustrent ce fait ; ils ont recherché un parallélisme clinique et biologique aux variétés anatomiques. Ils ont ainsi montré que :

L'H.C.Ag :

atteint préférentiellement les sujets de sexe féminin entre 40 et 60 ans et se caractérise par l'apparition au cours de l'évolution de signes systémiques et d'un syndrome biologique inflammatoire avec V.S. supérieure à 20 mn à la première heure, un taux de gammaglobulines dépassant 20 g/l, une élévation des IgM au-delà de 250 mg pour 100 et des IgG au-delà de 2000 mg pour 100.

Dans 95 % des cas, on détecte des anticorps sériques, plus particulièrement des anticorps anti-nucléaires.

Une évolution cirrhogène s'est manifestée chez 1/3 des malades, aucune guérison n'a été enregistrée. On retrouve l'étiologie virale dans 12 cas sur 21.

L'Hépatite chronique active :

est une hépatite chronique agressive "hyperimmunoglobulinémique". Les phénomènes immunologiques, cliniques et biologiques y sont importants;

elle est un degré de l'hépatite agressive.

Si l'hépatite lupoïde a été isolée du fait de la présence, à côté des signes d'hyperimmunité" de cellules LE, il semble qu'en fait elle ne présente pas d'individualité propre.

L'H.C.P. :

égale dans les deux sexes, ne présente pas de signes systémiques et le syndrome inflammatoire est rare. L'incidence des auto-anticorps est faible et l'on observe des guérisons dans 31 % des cas.

L'étiologie virale est retrouvée 11 fois sur 13 et l'évolution cirrhogène est peu fréquente.

Ainsi, une étiologie virale est trouvée plus souvent dans l'H.C.P. que dans l'H.C.Ag, moins encore dans l'hépatite chronique active.

Une étiologie immunitaire est rarement retrouvée dans l'H.C.P., fréquemment dans l'H.C.Ag, toujours dans l'hépatite chronique active.

Ainsi, la cause initiale, qu'elle soit virale, toxique ou allergique, libère des antigènes d'origine hépatocytaire - ceux-ci induisent des anticorps correspondants qui entraînent la nécrose des hépatocytes (LANOIS (31)). La réaction auto-immune, s'étendant, provoque la formation d'autres anticorps contre d'autres tissus. Aucune preuve formelle de l'action pathogène des anticorps circulants n'a été apportée. C'est ainsi que l'on invoque

(POPPER) un mécanisme tissulaire en rapport avec des cellules immuno-compétentes.

--O-O--

OBSERVATIONS

A la lumière de cette étude bibliographique, les observations de nos 12 malades sont présentées par des tableaux, de façon à tenter de voir les éléments de fréquence qui s'en dégagent.

- SIGNES CLINIQUES -

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L
AGE	43	72	30	20	40	60	22	47	57	37	79	34
SEXE	M	M	F	F	M	M	M	M	M	F	F	F
MODE de DEBUT :												
- Hépat. aigüe	+	+	+	+		+	+	+	+	+	+	
- Ictère à rech.		+		+							+	
- Evol. d'un seul tenant					+							+
NOMBRE de MOIS entre épisode initial et dia- gnostic	8	3	3	22		3	3	4	3	3	3	
ICTERE	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+
ASTHENIE	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+
TR. DIGESTIFS	+	+				+						
TR. CUTANES (angiomes, éry- throse palmaire)	+	-			-		-					+
HEPATOMEGALIE	+	+	-	-	+	-	-	+	+	+	+	-
SPLENOMEGALIE	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+

- BIOLOGIE -

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L
AUGMENTATION des TRANSAMINASES	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+
PERTURBATIONS des TESTS de FLOCCULATION	+++	+++	+	++			+++	+++		++	+++	+++
AUGMENTATION des gammaglo- bulines	+	+	+	+		+	+	+		+	+	+
AUGMENTATION de la V.S.	+	+			+			+		+		+
ANTIGENE Au	-					-	-		+	+	+	
ANTICORPS SERIQUES						-	-		+	+	+	+

- ANATOMIE PATHOLOGIQUE -

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L
<u>PERITONEOSCOPIE</u>												
- foie rose clair	+		+		+		+	+	+	+		
- surface irrégul.					-		+	+	-			
- surface nodul.	+		+		-		-	-	-	+		
<u>BIOPSIE</u>												
- nécrose					+	+	+		+			
- inflammation portale	+	+			+	+	+	+	+			
périportale	+	+			+	+	+	+	+			
- fibrose portale	+	+			+	+	-	+	+			
périportale	+	+			+	+	-	+	-			
- cirrhose nodulaire	+		+			+		+				

COMMENTAIRES

Cette série de 12 malades comporte :

- 7 hommes,
- 5 femmes.

L'âge moyen est de 45 ans, avec des âges extrêmes de 20 et 79 ans.

Les éléments cliniques les plus fréquents ont été :

- . le début par une hépatite aigüe : 10 fois
- . l'ictère et l'asthénie : 10 fois
- . l'hépatomégalie : 7 fois.

Biologiquement

L'augmentation des transaminases : 11 fois.

La perturbation des tests de flocculation, l'augmentation des gammaglobulines et de la V.S. ont toujours été retrouvées.

L'antigène Au a été présent 3 fois sur 6 et des anticorps sériques 4 fois sur 6.

La péritonéoscopie

A toujours montré un foie rose clair.

La biopsie

A fait la preuve 5 fois sur 7 d'une hépatite chronique agressive.

-o-o-o-o-

CHAPITRE VIII

T R A I T E M E N T

Le traitement des hépatites chroniques est resté basé longtemps sur le repos au lit et le régime.

SHALM (51) donne des exemples de malades qui ont guéri d'une hépatite chronique grave avec ce simple traitement et dont les risques s'aggravaient tant que le malade était mobilisé.

FODOR (22) a comparé différents examens biologiques avant et après effort physique. Il conclut que le degré d'altération des tests, à la suite de l'effort s'oriente dans le même sens que les signes d'évolution du processus hépatique. En fait, ces modifications surviennent également chez les sujets témoins et la différence devient moins significative si l'on tient compte non plus des taux d'augmentation mais des pourcentages.

Plus récemment, REPSHER et CHALMERS ont étudié le devenir des hépatites infectieuses chez les militaires du Vietnam et de Corée soumis au repos au lit absolu ou à des exercices plus ou moins violents. Leurs conclusions nient toute valeur au repos au lit puisqu'aucune différence de gravité ou d'évolution ne s'est manifestée entre les groupes.

HECHT, PARIENTE, BAILLET et VERMEIL (28), reprenant ces constatations, ont fait le point de cet élément du traitement. La conclusion qui se dégage est que, dans cette maladie qui ne comporte pas de traitement étiologique, le repos au lit est une façon d'apporter un élément thérapeutique, qu'il ne s'agit pas du repos absolu ni

d'une décision systématique. En pratique, c'est l'intensité de l'asthénie du malade qui détermine le repos au lit.

Les Corticoïdes

Traitement préventif

Utilisés en traitement préventif de l'hépatite chronique, c'est-à-dire pour l'hépatite aigüe, les corticoïdes ont d'abord été généralement admis. Sur 100 cas, CAROLI montra qu'ils entraînaient un sentiment de bien-être du patient et un raccourcissement de la durée de l'ictère.

Ils ont été remis en question vers 1967-69 à la suite d'une étude faite dans deux hôpitaux de Zurich. Dans l'un, toute hépatite était traitée aux corticoïdes ; dans l'autre pas. On ne nota aucune différence dans l'apparition de complications chroniques, mais, par contre, un certain nombre d'accidents aux corticoïdes fut enregistré.

CACHIN (10) confirme cette position en montrant l'échec des corticoïdes sur la prévention de l'hépatite chronique.

HEULLY (29), sur 75 observations, conclut pareillement et se joint à nombre d'Auteurs : BERENI, GAVILA, LAVERDANT, ALMEIDA, pour déclarer les corticoïdes responsables d'un certain nombre d'évolutions vers la chronicité.

Dans l'hépatite chronique confirmée

On leur a dénié tout effet sur la survie à long terme, sur la prévention de la cirrhose (MILISTIS, CACHIN, PAGE).

Ils apportent, cependant, des effets immédiats non négligeables :

- . disparition de la sensation de fatigue,
- . bien-être,
- . atténuation de l'ictère,
- . chute des transaminases.

Leur action sur la survie à moyen terme a été démontrée par SHERLOCK ainsi qu'à Copenhague et à la Mayo Clinic.

Sur les 100 malades de THOMAS, 42 ont été traités par les corticoïdes seuls et 13 sont guéris.

Il est, cependant, impossible d'en tirer une conclusion sérieuse sur l'efficacité du traitement, car ce dernier a été modifié dans ses doses, sa durée, sa continuité en fonction de l'état du malade. L'Auteur signale la fréquence des incidents liés à la corticothérapie à dose importante et prolongée.

Les Immunosupresseurs

Il s'agit de :

- . l'azathioprine (Imurel),
- . la 6 mercaptopurine (Purinethol),
- . le chlorambucil (Chloraminophène).

Le recul de ces traitements n'est pas assez grand pour porter un jugement définitif. Il semble qu'actuellement les résultats soient encourageants. C'est ainsi que DEMEULAERE, sur 14 malades traités par la 6 Mercaptopurine, 8 à 30 mois, a observé une normalisation biologique dans de nombreux cas avec reprise d'une activité normale.

PAGE (43) publie les chiffres suivants :

- 21 cas : 9 guérisons, 6 améliorations.

MILISTIS insiste sur les améliorations immédiates, mais il ne lui a pas semblé qu'il existait une amélioration du tableau histologique.

THOMAS rapporte l'intolérance fréquente de l'azathioprine et la meilleure tolérance du chlorambucil.

Traitements Actuels

Mac KAY (34) a comparé deux séries de 15 malades traités, l'une par prédmisone, l'autre par azothioprine : les résultats se sont avérés identiques.

Il semble qu'actuellement, la meilleure solution soit l'association des deux médicaments (HECHT, THOMAS).

Ceci permet, en effet, de donner des doses plus faibles de chacun et ainsi de diminuer les risques de leurs effets secondaires respectifs.

Les posologies proposées sont les suivantes (MILISTIS (35)) :

- . 60 mg de prédnisone,
- . 50 mg d'azathioprine, au début,

On réduit, ensuite, la prédnisone en 6 semaines, jusqu'à 10 mg, associée à 50 à 100 mg d'azathioprine.

Par la suite, arrêt des corticoïdes et maintient longtemps d'une faible dose d'azathioprine.

De GROOTE (15) :

- . 15 à 20 mg de prédnisone,
- . 50 mg d'azathioprine.

que l'on peut augmenter jusqu'à 100 mg si l'amélioration biologique n'est pas nette.

Toutes les autres thérapeutiques proposées sont, soit au stade expérimental (globuline anti-thymocyte) (THOMAS); soit sans efficacité prouvée.

Le traitement de l'hépatite chronique est loin d'être résolu.

Il faut souhaiter pour demain avec HECHT :

- 1) de nouveaux médicaments anti-inflammatoires qui n'auraient que peu ou pas d'effets secondaires,
- 2) un traitement anti-viral efficace ; médicament ou vaccin.

-O-O-O-O-

C O N C L U S I O N

Les observations d'hépatite chronique recueillies au C.H.U. de Caen, qui nous ont conduits à l'étude bibliographique de cette entité d'individualisation relativement récente nous ont montré l'intérêt de ce chapitre de l'hépatologie.

Il s'agit, en effet, à la fois, du devenir des hépatites aiguës, maladie très répandue et dont la prolongation fait craindre le passage à la chronicité, avec son risque cirrhogène et, également, des circonstances déclenchantes de certaines cirrhoses.

-O-O-O-O-

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - ALBOT G. - LEBLANC J. -
La prolongation des hépatites virales icté-
règes et ses variétés histo-biologiques.
Sem. Hôp. Paris, 38, 540-549 - 1962
- 2 - BECKER M.D. - SCHEUER P.J. - BAPTISTA A. - SHERLOCK S. -
Prognosis of chronic persistent hepatitis.
The Lancet - 10 Janvier 1970
- 3 - BERENI J. - CHASTEL C. - DESMERGES C. - GOASGUEN J. -
L'hépatite virale persistante, sa fréquence et
ses modalités.
Presse médicale, 77 - 47, 1713-1715 - 1969
- 4 - BERTHELOT J. -
Les formes prolongées de l'hépatite virale.
Revue de Méd. - Novembre 1964 - 987
- 5 - BOIVIN P. - AUZEPY Ph. - FAUVERT R. -
Le syndrome de cytolysé hépatique.
Ann. Biol. Clin. 10-12 - 793 - Oct.Déc. 1961
- 6 - BOUREL M. -
Les hépatites chroniques et leur traitement.
Cahiers de Médecine 13(14) 1023-1027 - 1972
- 7 - BRAUNER R. - SORUE E. - MINCOU J. -
L'enzymogramme dans les hépatites chroniques
et dans les cirrhoses.
Rev. Int. Hépat. 11. 509-528 - 1961

- 8 - BRIDI G.S. - FALCON P.W. - BRACKETT N.C. - STILL W.J.S. -
SPORN I.N. -
Glomerulonephritis and renal tubular acidosis
in a case of chronic active hepatitis with
hyperimmunoglobulinemia.
Amer. J. Med. 52 (2) 267-278 - Fév. 1972
- 9 - CACHIN M. -
Biologie de l'hépatite chronique active.
G.M. de France 79, n° 20 - 1972
- 10 - CACHIN M. - LAUNOIS J.P. -
Les formes prolongées de l'hépatite virale.
Vie médicale 35 - Nov. 1970/2
- 11 - CACHIN M. - PERGOLA F. - Mme GUYET-ROUSSET - GAVELLE M. -
Difficultés et échecs de la corticothérapie au
cours des hépatites virales.
Société Médicale des Hôp. de Paris, 114, n° 8
719-731 - 1963
- 12 - CACHIN M. - PERGOLA F. - Mme GUYET-ROUSSET - BRUN Ph -
L'hépatite chronique post-virale.
Sem. des Hôp. Paris 40, 3008-3023 - Déc. 1964
- 13 - DIEDERICHSEN H. -
Hetero-antibody against bile canaliculi in pa-
tients with chronic, clinically active hepatitis.
Acta Medica Scandinavia 186(4), 299-302 - 1969
- 14 - de GROOTE J. - DESMET V.J. - GEDICK P. - KORB G. -
POPPER H. - POULSEN H. - SCHEUER P.J. - SCHMID M. -
THALER N. - UEHLINGER E. - WEPLER W. -
Classification de l'hépatite chronique.
Presse Médicale 76 n° 43 - Nov. 1968

- 15 - de GROOTE J. et Coll. -
Le traitement des hépatopathies chroniques non
alcooliques par une combinaison azathioprine-
prednizone.
Acta Gastro. Ent. Belg. 31 : 786 - 1968
- 16 - DEMEULENAERE L. -
Traitement immunosuppresseur par antimetabolites
dans les hépatopathies chroniques : résultats
personnels.
Acta Gastro-Ent. Belg. 31 : 424 - 1968
- 17 - DUDLEY F.J. - FOX R.A. - SHERLOCK S. -
Relationship of hepatitis-associated antigen
(H.A.A.) to acute and chronic liver injury.
The Lancet - 3 Juillet 1971
- 18 - ETIENNE J.P. -
Les hépatites virales prolongées.
Rev. Prat. XVIII 17 - 2595 - Juin 1968
- 19 - EYQUEM A. -
Immuno-pathologie des hépatites chroniques
actives.
G.M. de France 79 n° 20 - 1972
- 20 - FAUVERT R. -
Intérêt pratique des examens biologiques dans
le diagnostic et le pronostic des hépatites
virales.
Vie Médicale 35 - Nov. 70/2
- 21 - FAUVERT R. -
Histoire de l'antigène Australie.
Rev. Prat. XX n° 15 - 1970

- 22 - FODOR O. - SCHWARTZ M. - CALU C. - GEORGESCO E. -
Recherche sur les facteurs activateurs dans
l'évolution de l'hépatite chronique : le rôle
de l'effort physique.
Rev. Int. Hép. XII - 3 - 1962
- 23 - FOUET -
Formes malignes de l'hépatite virale.
Vie médicale 35 - Nov. 1970/2
- 24 - GEOFFROY Y. - COLIN R. - KAILLOT B. - HECKETSWEILER Ph. -
ROPARTZ C. - RIVAT L. - LAUMONIER R. -
FONDIMARE A. -
Hépatite chronique et antigène Australie.
Essai thérapeutique par un sérum contenant l'an-
ticorps correspondant.
Ann. de Gastro-Ent. et d'Hépat. 6 465-471 - 1970
- 25 - GROB P.J. - JEMELKA H.J. - MULLER J.W. -
B₁A and SH antigen in chronic hepatitis.
Gastroenterology : 61-1 - 1971
- 26 - HECHT Y. -
Les hépatites virales.
Concours médical 94-39 - 1972
- 27 - HECHT Y. -
Les hépatites chroniques et aiguës.
Concours Médical 94 - 6 - 1972
- 28 - HECHT Y. - PARIENTE R. - VERMEIL G. - VAILLET J. -
Le lit de la tradition.
Concours médical 92-12 - 1970

- 29 - HEULLY F. - RAUBER G. - GAUCHER P. - LAURENT J. -
BIGARD M.A. - JEANPIERRE R. -
Existe-t-il une responsabilité de la cortico-
thérapie dans le déterminisme de l'hépatite
chronique ?
La Nouvelle Presse Médicale 1 - n° 2 - 1972
- 30 - JOST B. - CHAPUT J.C. - ETIENNE J.P. -
Les aspects cliniques et évolutifs de l'hépa-
tite chronique.
G.M. de France - 79-20 - 1972
- 31 - LAUNOIS J.P. -
Hépatite chronique active.
G.M. de France 78-35 - 1971
- 32 - LAVERDANT Ch. - LARRIBAUD J. - DISCAMPS S. - SERFATI A. -
LEGUAY J. - ESSIUX A. - MERMET J. -
Le risque d'évolution scléreuse au cours et à
l'issue des hépatites virales - Essai d'ap-
préciation et modalités.
Rev. Médico-Chirurgicale des Maladies du Foie
44 (2) 89-98 - 1969
- 33 - LENNE Y. - OUDEA P. -
Les lésions hépatiques de l'hépatite chronique.
G.M. de France - Tome 79 - 20 - 1972
- 34 - Mac KAY I.R. -
Chronic hepatitis : effect of prolonged sup-
pressive treatment and comparison of azathioprine
with prednisolone.
Quart. J. Med. 37 : 379 - 1968

- 35 - MILISTIS S.P. - BLACKBURN C.R. -
Active chronic hepatitis.
Amer. J. Med. 48 : 484 - 1970
- 36 - MILISTIS S.P. - SKYRING A. - BLACKBURN C.R. -
Natural history of active chronic hepatitis :
clinical feature, course, diagnosis, criteria,
morbidity, mortality and survival.
Anest. Ann. Med. 17, 214 - 1968
- 37 - MINCOU I. -
L'hépatite chronique. Contribution à l'étude
clinique, biologique et structurelle des diffé-
rentes formes d'hépatite aiguë post-virale.
Rev. Int. Hepat. XII 4 - 1962
- 38 - MOSLEY J.W. - DULL H.B. - DOEGE T.C. -
Elevations of serum transaminase activities
following infections hepatitis.
Gastroenterology 41 - 9-15 - 1961
- 39 - MUTING D. - MEHLER G. -
Zur epidemiologie und klinik der akuten Hepa-
titis. Deutsche Medizinische Wochenschrift 93
p. 1985-1989 - 1968
- 40 - NEZELOF C. -
Les hépatites virales - Anatomie Pathologique.
Rev. Prat. XVIII n° 17 2559 - 1968
- 41 - NEFZGER et CHALMERS -
The treatment of acute infection hepatitis
Amer. J. Med. 35 299-309 - 1963

- 42 - OUDEA P. - PERRIN D. -
Les hépatites virales aiguës bénignes, symptômes, évolution et traitement.
Rev. Prat. XVIII 17 2581 - 1969
- 43 - PAGE A.R. -
Long term results of therapy in patient with chronic liver disease associated with hypergammaglobulinemia.
Amer. J. Med. 47 : 765 - 1969
- 44 - PAOLAGGI J.A. - CRESPON G. -
Quand penser à l'hépatite active ?
G.M. de France 79 20 - 1972
- 45 - PIROTTE J. - RAUBER G. - RUYTERS L. -
Hépatite chronique persistante et hépatite chronique agressive.
Arch. Fr. des Mal. de l'App. Digest. 61
n° 1-2 - 1972
- 46 - PRINCE AM. - TREPO C. -
Role of immune complexes involving SH antigen in pathogenesis of chronic active hepatitis and polyarteritis nodosa.
The Lancet 26 Juin 1971
- 47 - PROTELL R.L. - SOLOWAY R.D. -
Anti-salmonella agglutinins in chronic active liver disease.
The Lancet 14 Août 1971

48 - RAUTUREAU J. -

Les hépatites chroniques. Une forme rare en
France : l'hépatite chronique active.

Concours Médical 95-12 - 1973

49 - REYNAUD R. - REVIL H. - HUBERT M. - PICCA M. -

DUFOUR P. - MASSAT R. - TONERRE R. -

Etude comparative de l'évolution des hépatites
ictérogènes avec ou sans corticothérapie.

La presse médicale 72 - 47 - 1964

50 - RUYTERS L. - RAUBER G. - PIROTTE J. -

Modalités d'évolution de l'hépatite chronique
agressive.

Arch. Fr. des Mal. de l'App. Dig. 61 n° 1 et 2
1972

51 - SCHALM L. -

Le traitement "Sanatorial" des hépatites chro-
niques.

Rev. Int. Hépatol. 8 - 1962

52 - SHERLOCK S. -

Active chronic hepatitis.

Diseases of the liver and biliary system.

4e Ed. (SHERLOCK S. Ed.) Oxford et Edimburg,

Blackwell Scientific Publication 425 - 1968

53 - SOLOWAY R.D. - SUMMERSKILL W.H.J. -

Lupoïd hepatitis, a nonentity in the spectrum
of chronic active liver disease.

Gastroenterology 63-3 - 1972

- 54 - SOULIER J.P. - LOUROUCE-PAUTRY A.M. - BENAMON-DJIANE D. -
Recherche de l'antigène Australie et de l'anticorps correspondant.
La Presse Médicale 78 n° 11 - 1970
- 55 - STERNLIEB I. - SCHEINBERG I.H. -
Chronic hepatitis as a first manifestation of
WILSON's disease.
Ann. Inter. Med. 76 (1) - 1972
- 56 - THOMAS M. - HECHT Y. -
L'hépatite chronique : problèmes actuels.
La Nouvelle Presse Médicale 1. n° 9 - 1972
- 57 - THOMAS M. - ROSNER D. - NUSINOVICI V. - CAROLI J. -
Essai de classification, évolution et éléments
du pronostic des hépatites chroniques.
Premiers résultats d'une étude portant sur
100 cas.
Ann. Med. Interne 123 n° 2 - 1972
- 58 - THOMAS M. - ETEVE J. - NUSINOVICI V. - CAROLI J. -
L'hépatite chronique. Valeur de la ponction
biopsie hépatique pour son pronostic précoce.
La Nouv. Presse Méd. 1 n° 9 - 1972
- 59 - VACHON A. - TETE R. -
Hépatites prolongées cirrhogènes avec anti-
corps anti-nucléaires.
Acta Gastro-Enterologica Belgica 31-11 - 1968
- 60 - WALLACE J. - MILNE G.R. - BARR A. -
Total screening of blood donations for Australia (hepatitis associated) antigen and its
antibody.
Brit. Med. J. 1 - 5801 - 1972

61 - WHELTON M.J. -

Local "SHWARTZMAN équivalent" reaction in
active chronic hepatitis.

Gut. 13 (1) - 1972.

--O--O--O--O--

"Par délibération de son Conseil, en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs".

VU, le Président de Thèse :

VU, le Doyen de la Faculté :

VU et permis d'imprimer :

Le Président de l'Université de CAEN

